Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Walter Krauland

ÜBER VERSUCHE, HASCHISCH IN AUSSCHEIDUNGS-PRODUKTEN UNTER ANWENDUNG DER DÜNNSCHICHT-CHROMATOGRAPHIE NACHZUWEISEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rüdiger Brand
aus Erfurt

1970

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Walter K r a u l a n d

ÜBER VERSUCHE, HASCHISCH IN AUSSCHEIDUNGSPRODUKTEN UNTER ANWENDUNG DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE NACHZUWEISEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rüdiger B r a n d
aus Erfurt

Dekan: Professor Dr.med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr.med. Walter K r a u l a n d

Korreferent: Professor Dr.med. Helmut C o p e r

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 3. Februar 1970

Inhaltsübersicht

A. Einleitung

B. Neuere Ergebnisse über Haschisch und seine Inhaltsstoffe

C. Methodik

D. Experimentelle Untersuchungen

I. Untersuchung des reinen Extrakts

II. Untersuchung von Haschischrauch

III. Wiedergewinnung der Inhaltsstoffe nach Zusatz zum Harn

IV. Tierversuche

E. Schlußbetrachtung

F. Zusammenfassung

G. Literaturverzeichnis

Einleitung

Der illegale Handel mit Rauschgiften hat in den letzten Jahren in ganz erheblichem Maße zugenommen. Berichten in Tagespresse, Rundfunk und Fernsehen läßt sich entnehmen, daß die Rauschgiftwelle, die zunächst die Vereinigten Staaten und die nordischen Länder erfaßt hatte, sich nun auch in Mitteleuropa zunehmend stärker ausbreitet. Während aber mit Hilfe der Opiumgesetze und durch verschärfte internationale Kontrollen die sog. "klassischen" Rauschgifte (Opium, Morphium, Kokain und Heroin) vom internationalen Rauschgiftmarkt weitgehend verdrängt werden konnten, haben sich an ihrer Stelle LSD, Amphetamin und Haschisch mehr und mehr ausgebreitet (B e c k e r, G o l d b e r g).

Im Hinblick auf die Gesamtkriminalität in der Bundesrepublik und in West-Berlin ist bisher die Zahl der Personen, die wegen Rauschgiftmißbrauchs kriminalpolizeilich in Erscheinung getreten sind, nicht besonders auffallend. Doch dürfen dabei zwei wichtige Fakten keinesfalls übersehen werden:

1. Die Dunkelziffer bei Rauschgiftdelikten ist außerordentlich hoch; das West-Berliner Rauschgiftdezernat rechnet mit einer Dunkelziffer von mindestens 1:25.

2. In den vergangenen Jahren ist es zu einem besorgniserregenden Anstieg der Beteiligung Jugendlicher sowie Heranwachsender an Rauschgiftdelikten gekommen (G o l d b e r g, G r e e n f i e l d, B e c k e r, B a l l).

Die beiden folgenden Tabellen für West-Berlin belegen das Ausmaß dieser Entwicklung:

Tabelle I

In West-Berlin in den vergangenen Jahren in Zusammenhang mit Rauschgiftdelikten in Erscheinung getretene Personen.

Jahr	Fälle insges.	davon üb. 3o J. alt	21-29 Jahre	unter 21 Jahre
1964	68	38	17	13
1965	73	12	48	13
1966	99	35	46	18
1967	149	45	59	45
1968	226	26	101	99

Tabelle II

Die in den letzten Jahren in West-Berlin beschlagnahmten Haschischmengen. Als Vergleich das jeweils sichergestellte Rohopium.

Jahr	Haschisch (in g)	Rohopium (in g)	
1960	3	-	
1961	-	-	
1962	130	1700	
1963	+)	+)	liegt nicht vor
1964	6200	-	
1965	3300	-	
1966	30	-	
1967	1500	1200	
1968	3061.	259	

Wie aus Tabelle I hervorgeht, weist die Zahl der über 30 jährigen Delinquenten keinen eindeutigen Trend auf. Das bedeutet, daß die jährliche Zuwachsrate weitgehend von dem Kollektiv

der jüngeren Menschen gebildet wird. Diese greifen aber überwiegend zu Haschisch. [+)]

Die bedenkliche Zunahme des Haschisch-Konsums wird längst nicht mehr als Modeerscheinung angesehen. Unter den Gefahren des Haschischgenusses heben Ärzte, Psychologen und Soziologen eine ganz besonders hervor: den Wechsel zu stärkeren Suchtmitteln. Es hat sich in unseren westlichen Nachbar-Ländern gezeigt, daß nach wiederholter Haschischaufnahme und schließlichem gewohnheitsmäßigen Gebrauch häufig ein Verlangen nach stärker wirksamen Drogen auftritt. Fast immer wenden sich Haschischraucher dem weitaus gefährlicheren Heroin zu (B a l l).

In West-Berlin liegen solche Beobachtungen bisher nicht vor. Es hat aber in den USA die Hälfte aller Heroinsüchtigen mit Haschisch begonnen, und alarmierend erscheint ein Bericht über Rauschgiftsucht in Großbritannien: ca. 90% der Heroinsüchtigen hatten mit Marihuana begonnen (A l b e r s, B a l l).

Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es überaus wichtig, Nachweismethoden, wie sie für Alkohol und fast alle anderen Suchtmittel schon seit längerem existieren, auch für Haschisch zu entwickeln. Die vorliegende Arbeit berichtet über Versuche, mit Hilfe der besonders empfindlichen und zeitsparenden Dünnschichtchromatographie eine Nachweismethode für Haschisch zu entwickeln. Zuvor wird über neuere wissenschaftliche Ergebnisse aus den zahlreichen Arbeitsgruppen berichtet, die sich mit Haschisch und seinen Inhaltsstoffen beschäftigten.

+) Anmerkung: Nach Auskunft des West-Berliner Rauschgift-dezernats werden in hiesigen Rauschgiftkreisen beide Hanfsorten (Cannabis indica und Cannabis sativa) überwiegend als Haschisch bezeichnet. Die in Amerika und vor allem für die zerriebenen Blätter übliche Bezeichnung Marihuana sei hingegen kaum mehr gebräuchlich.

Neuere Ergebnisse über Haschisch und seine Inhaltsstoffe

In zweifacher Hinsicht ist die Hanfpflanze (Cannabis sativa bzw. indica) von sehr großer Bedeutung. Einmal ist die Pflanze ein bedeutender Rohstofflieferant der Textil-Industrie, und zum anderen ist ihr Harz nach dem Alkohol das am weitesten verbreitete Rauschgift. Das Wachstum der Pflanze erfolgt praktisch ubiquitär, sowohl bei entsprechender Kultur als auch wild. Damit es jedoch zur Produktion des physiologisch aktiven Harzes in den Sproßspitzen der weiblichen Pflanzen kommt, bedarf es bestimmter, vor allem besonderer klimatischer Voraussetzungen. Die Gewinnung der Droge ist einfach, die Ausbeute aber erheblich von der angewandten Technik abhängig (näheres bei H e s s e und C l a u s s e n & K o r t e).

Mit Hilfe moderner chemischer und physikalischer Untersuchungsmethoden konnten in den vergangenen 20 Jahren erhebliche Fortschritte bei der Aufklärung der Haschisch-Inhaltsstoffe erzielt werden. Dadurch waren Aussagen über Zusammensetzung der einzelnen Proben und über strukturelle Zusammenhänge der verschiedenen aus Cannabis isolierten Substanzen möglich. Über die Anwendung der Papierchromatographie zur Auftrennung der Haschisch-Inhaltsstoffe berichtete erstmals A s a h i n a (1957). Während A s a h i n a mit Aluminium-Sulfat getränktes Papier verwendete, benutzte D e R o p p (1960) mit N,N - Dimethylformamid gesättigtes Papier; damit und mit Cyclohexan als Lösungsmittel gelang ihm die Trennung der phenolischen Fraktion des " roten Öls " in 8 Verbindungen, die sich mit Diazo-Sulfanilsäure gelb, orange und braun färbten.

K o l s e k und Mitarb. arbeiteten auf mit Formamid getränktem Papier und zogen Benzol als Fließmittel vor. Zur Verein -

fachung untersuchten sie Säuren und Phenole getrennt. Sie benutzten als Farbreagens zur photometrischen Auswertung p-Nitrodiazobenzoltetrafluoroborat.

Dem Arbeitskreis K o r t e und S i e p e r gelang 1960 die Auftrennung des (papierchromatographisch einheitlichen) Tetrahydrocannabinols, der physiologisch aktiven Substanz des Haschisch, durch eine Craig-Analyse säulenchromatographisch gereinigter Haschisch-Extrakte.

Erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet des Haschisch wurden seit 1961 durch Einsatz der Dünnschichtchromatographie erzielt. K o r t e und S i e p e r chromatographierten mit Cyclohexan auf mit N,N - Dimethylformamid impragnierten Kieselgel G - Platten. Unter den zahlreichen von ihnen verwendeten Farbreagentien schien ihnen das Echtblausalz B am besten geeignet zu sein. Auf Grund vergleichender Untersuchungen schlossen sie, daß Substanzen mit gleichem R_F-Wert sich mit Echtblausalz gleich anfärben lassen und daher vermutlich identisch seien.

P a r k e r und Mitarb. (1968) arbeiteten mit Kieselgel-Standardplatten und benutzten n-Hexan : 1,4 Dioxan (9:1) bzw. n-Hexan : Diäthyläther (4:1) als mobile Phase. Bei Ansprühen mit Echtblausalz trennte diese Kombination in 5 intensivere und 2 kleinere Flecken auf.

M a c h a t a (1968) gab eine Methode zur qualitativen Bestimmung der Haschisch-Inhaltsstoffe auf einer gleichfalls nicht imprägnierten Kieselgel G - Platte an, die für die Praxis ausreichend genau sein soll. Als Farbreagens verwendete er neben Echtblausalz B Dichlorchinonchlorimin, das nicht, wie Echtblausalz B jedesmal frisch angesetzt zu werden braucht.

Die gleichen Arbeitskreise gaben auch gaschromatographische Untersuchungsmethoden zur quantitativen Bestimmung der Inhaltsstoffe an. Über eine einfach zu handhabende Methode, die die gleichzeitige Bestimmung von Cannabidiolsaure (CBDS), Cannabidiol (CBD), Cannabinol (CBN) und Tetrahydrocannabinol (THC) zuläßt, berichtete L e r n e r (1963). Er behandelte den Petroläther-Extrakt aus Cannabis mit Diazomethan und untersuchte die so erzeugten Methyläther zusammen mit den unveränderten Substanzen.

T o f f o l i und Mitarb.(1968) gaben eine Methode an, die es gestatten soll, biologisch aktives Cannabis gaschromatographisch von Faserhanf abzugrenzen.

G r l i c , der sich in mehreren Studien mit dem spektrophotometrischen Verhalten verschiedener Proben der Droge beschäftigte, berichtete (1968) über eine kombinierte Untersuchung im ultravioletten, sichtbaren und infraroten Bereich des Spektrums, die als Schlüssel zur Trennung und Charakterisierung von Proben mit fast gleicher chemischer Zusammensetzung aufgefaßt werden könne.

Die bisherigen experimentellen Untersuchungen ließen den Schluß zu, daß die jeweilige chemische Zusammensetzung der verschiedenen Proben Ausdruck des Entwicklungsstadiums innerhalb der phytochemischen Umsetzung sei, deren Ablauf man als Reifung betrachtet. Muttersubstanz der phenolischen Verbindungen ist nach den bisherigen Vorstellungen die Cannabidiolcarbonsäure, die während des Reifungsprozesses über CBD und THC in CBN umgesetzt wird. Unter ungünstigen kli - matischen Bedingungen wird dieser Ablauf offenbar gehemmt, im unreifen Cannabis überwiegt damit CBDS, dem allein an -

tibiotische und sedative Aktivität zukommen (G r l i c , K r e j c i , H o r a k & S a n t a v y). Über die Cannabidiolsäure berichteten zuerst K r e j c i , H o r a k & S a n t a v y und S c h u l t z & H a f f n e r . Die CBDS geht durch Decarboxylierung in Cannabidiol über. Bei der Untersuchung von Hanf aus europäischem Anbau fanden C l a u s s e n & K o r t e erst nach dem Ende der Vegetationsperiode wenig Cannabidiol. Der Gehalt an psychotropen Substanzen in Hanf südlicherer Gegenden muß daher mit den dortigen klimatischen Gegebenheiten in Zusammenhang stehen.

Cannabidiol ist nach den bisherigen Untersuchungen pharmakologisch unwirksam. Es ist für den positiven Ausfall der Reaktion nach Beam verantwortlich. Durch Kondensation entsteht aus CBD Tetrahydrocannabinol, das physiologisch aktive Prinzip des Haschisch. In Untersuchungen an Menschen fanden C l a u s s e n und K o r t e , daß die Haschischaktivität dem Gehalt an THC parallel läuft. Aus der THC-Fraktion konnten bisher 3 Isomere isoliert werden, unter denen dem THC I die bei weitem größte Aktivität zukommt. Diesem folgt THC III, während THC II beim Menschen inaktiv ist. THC I ist jedoch nur halb so aktiv wie das Gemisch der 3 Isomeren, und geraucht ist es dreimal wirksamer als oral aufgenommen.

C l a u s s e n und K o r t e fanden auch, daß Cannabidiol, das zu gleicher Zeit mit Licht, Säure und Sauerstoff behandelt worden war, Substanzgemische ergab, die sich dünnschichtchromatographisch nicht von Haschisch unterscheiden ließen.

In dem sogenannten überreifen Haschisch überwiegt das physiologisch inaktive Cannabinol, das zugleich am Ende des phytochemischen Umwandlungsprozesses steht (G r l i c).

Das Studium der Pharmakologie des Haschisch war bis vor wenigen Jahren dadurch besonders erschwert, daß reine Substanzen fehlten und rechtliche Voraussetzungen zur Untersuchung der Haschisch-Aktivität am Menschen noch nicht gegeben waren. Hier scheint aber die bislang geübte Zurückhaltung allmählich aufgegeben zu werden. Auch sind inzwischen von mehreren Arbeitskreisen reine Verbindungen isoliert worden. Dadurch konnten einige bislang als gesichert geltende Ergebnisse widerlegt oder in Frage gestellt werden und zuverlässigere Erkenntnisse gewonnen werden.

Um die Verteilung der Haschisch-Inhaltsstoffe im Organismus zu studieren, züchtete M i r a s Haschisch in einer (^{14}C)-CO_2-Atmosphäre, isolierte daraus (^{14}C) - THC und injizierte dies Ratten intraperitoneal. Nach 30 min., als erste Zeichen einer THC-Wirkung auftraten, war im Harn bereits Radioaktivität nachzuweisen. Nach 90 min. ließ M i r a s die Tiere ausbluten und fand bei der anschließenden Untersuchung Radioaktivität über den ganzen Organismus verteilt. Sie konzentrierte sich aber deutlich in der Leber, dann folgten Testes und Nieren. Auffällig war die geringe Radioaktivität im Blut.

Weiter fand M i r a s eine signifikante Verminderung der (^{131}J) - Aufnahme der Schilddrüse nach Haschisch-Aufnahme. Der hypnotische Effekt von Barbituraten war deutlich verlängert. M i r a s bestätigte den hypoglykämischen Effekt des Haschisch in Untersuchungen mit Ratten, wie er früher schon mehrfach behauptet worden war (C h o p r a & C h o p r a). In ihrer sehr eingehenden Studie fanden W e i l , Z i n b e r g & N e l s e n jedoch keine signifikante Verände-

rung der Blutzuckerwerte bei ihren Versuchspersonen. Daher müsse anderswo nach Erklärungen des von den meisten Haschischrauchern angegebenen Hungergefühls gesucht werden.

B i c h e r & M e c h o u l a m fanden ganz erhebliche analgetische Wirkung von THC in Versuchen mit Mäusen und Kaninchen. Der analgetische Effekt von 20 mg THC/kg war mit dem von 10 mg Morphinsulfat/kg vergleichbar.

Über die Veränderung des Blutdrucks liegen widersprüchliche Aussagen vor (M i r a s , C h o p r a & C h o p r a u.a.). W e i l , Z i n b e r g und N e l s e n verzichteten auf die Überprüfung.

P a r r e i r a s berichtete über Beschleunigung und Erhöhung der Amplitude der Atmung nach vorheriger Abschwächung mit Neodonal und über anticurarisierende Wirkung an neuromuskulären Präparaten. W e i l , Z i n b e r g & N e l s e n konnten bei unvoreingenommenen Haschischrauchern keine Änderung der Atemfrequenz feststellen, wohingegen diese bei Gewohnheitsrauchern signifikant erhöht war.

Die Herzaktion war bei Gelegenheitsrauchern dosenunabhängig um durchschnittlich 16 Schläge pm erhöht, während hohe Dosen bei den Gewohnheitsrauchern einen etwa doppelt so hohen Anstieg verursachten.

Bei beiden Gruppen blieb Haschisch ohne Einfluß auf die Weite der Pupillen.

Conjunktivitiden sollen bei längerem Haschischgebrauch häufig sein (C h o p r a & C h o p r a und M o r a e s A n d r a d e) und auch nach längerer Zeit noch entsprechen-

de Rückschlüsse zulassen. W e i l , Z i n b e r g & N e l s e n stellten eine von der Höhe der Dosis abhangige Dilata - tion der Conjunktivalgefäße fest, die 15 min. nach Inhalation besonders ausgeprägt war und die dann an Intensität verlor.

Der zuletzt genannte Arbeitskreis, der erstmals Versuche in neutraler Umgebung durchführte, setzte zu Kontrollzwecken auch Placebos ein. Außer den zum Teil bereits erwähnten phy - siologischen Untersuchungen wurden auch psychologische Tests durchgeführt. Das Aufmerksamkeitsvermögen der Probanden unter Haschischwirkung blieb unbeeinflußt. Dagegen fand sich eine deutliche dosenabhängige Beeinträchtigung cognitiver und psy- chomotorischer Funktionen bei Gelegenheitsrauchern, während Gewohnheitsraucher eher bessere Ergebnisse erzielten. Die Ge- legenheitsraucher berichteten über nur sparliche subjektive Folgeerscheinungen unter Haschisch, insbesondere nicht über Euphorie oder illusionäre Verzerrung, während die subjekti - ven Erlebnisse der Dauerraucher offenbar stark waren.

Während bislang die Meinung vertreten wurde, Haschisch spie- le in manchen Ländern bei nicht wenigen Verkehrsunfällen eine Rolle (A s u n i), muß dies nach jüngsten Untersuchungen bezweifelt werden. Eine Arbeitsgruppe in den USA (C r a n - c e r, D i l l e, D e l a y, W a l l a c e & H a y k i n) untersuchte das Fahrverhalten erfahrener Haschischraucher an Simulationsgeräten. Unter Haschisch unterliefen den Versuchs- personen zwar deutlich mehr Geschwindigkeitsfehler, das ge - samte übrige Fahrverhalten, vor allem Bremsen und Steuern war aber wie unter Kontrollbedingungen. Dagegen unterliefen den gleichen Probanden unter alkoholischer Beeinflussung signifikant mehr Fehler beim Abbremsen, Signalgeben sowie bei

Beschleunigung und Fahrgeschwindigkeit. Lediglich das Lenkverhalten war normal. Probanden, die nie zuvor Marihuana geraucht hatten, zeigten unter dem Einfluß der Droge normales oder geringfügig verbessertes Fahrverhalten.

Darstellungen der psychischen Auswirkungen der Droge bei kurzfristiger und längerdauernder Einnahme finden sich u.a. bei S t r i n g a r i s , C h o p r a , M ø l l e r , M u r p h y , S o u e i f , B e c k e r , W a t t und F o r t . Manche bisher vertretenen Auffassungen müssen aber nach den Ergebnissen neuerer Studien revidiert werden.

Die Entwicklung einer echten Haschisch-Psychose (S t r i n g a r i s) ist offenbar selten (M u r p h y , M o r a e s A n d r a d e). Dagegen sind sowohl Menschen, die eine Psychose gerade hinter sich gebracht haben, als auch Neurotiker besonders gefährdet (K ü h n). Auch vermag Cannabis die Entwicklung einer beginnenden Psychose zu beschleunigen (M u r p h y). Übereinstimmend wird die Ansicht vertreten, daß Haschischraucher sehr häufig eine neurotische oder psychopathische Vorgeschichte haben (u.a. M u r p h y).

Wenn schwächere und stärkere Hanfzubereitungen zur Verfügung standen, wählten neurotische Persönlichkeiten überwiegend die stärkere (C h o p r a & C h o p r a).

Unter den Motiven, die zum Haschischgebrauch führen, spielt bloße Neugier eine nicht unerhebliche Rolle (C h o p r a, K ü h n u.a.). K l e i n e r sieht die Armut an Erlebnismöglichkeiten und Identifizierungsstörungen eines sehr experimentierfreudigen und überdurchschnittlich intelligenten Teils der Jugend mit im Vordergrund.

Der Zusammenhang zwischen einer ausgesprochenen Protesthaltung gegen eine etablierte Gesellschaft, die allein auf Konsum und Leistung ausgerichtet ist, und Rauschgiftabusus wird weitgehend bejaht (B e c k e r , S i l o m o n).

Mehrere Umfragen in Schweden, über die G o l d b e r g berichtete, lassen erkennen, zu welch ernstem Problem sich der Rauschgiftmißbrauch in diesem Land entwickelt hat. Diese Studie erlaubt einen umfassenden Einblick in die soziale Situation der Rauschgiftkonsumenten. So war unter den erwachsenen Drogenabhängigen der Anteil geschiedener oder alleinstehender Personen erheblich erhöht. Und auch die Ehen der Eltern jugendlicher Drogenkonsumenten waren ganz überwiegend geschieden oder doch gestört. Daß ein großer Teil der Eltern Alkoholiker waren bzw. abnormes Verhalten aufwiesen, macht Identifizierungsstörungen sehr wahrscheinlich. Daneben liegen jedoch Hinweise vor, daß zunehmend auch junge Menschen aus durchaus geordneten familiaren Verhältnissen und ohne früheres kriminelles Fehlverhalten Zugang zu Cannabis suchen (L a b i t z k e).

Knapp die Hälfte der als überdurchschnittlich intelligent geschilderten Jugendlichen gab an, Angst- und Unsicherheitsgefühle gehabt zu haben.

Die Frage, ob Cannabis auch bei integrierten Persönlichkeiten zu charakterlichem Niveauverlust führt (K ü h n), muß offenbar verneint werden. Asoziale Handlungen unter Haschischwirkung wird man vielmehr von Persönlichkeiten erwarten dürfen, die ohnehin dazu disponiert sind (M u r p h y , M o r a e s A n d r a d e).

Aus der Sicht des Gerichtsmediziners findet die Frage, welche Bedeutung Cannabis als möglichem kriminogenen Faktor zukommt,

besonderes Interesse. Im Tierversuch hemmt Haschisch deutlich die Aggressivität von Ratten, die auftritt, wenn sie nach 4-wöchiger Einzelhaltung wieder in Gruppen gehalten werden (G a r a t t i n i).

S t r i n g a r i s wies auf die besondere Verletzlichkeit und Reizbarkeit der Haschischraucher hin. Sowohl W a t t als auch S t r i n g a r i s sahen bei Haschischkonsumenten häufig kriminelles Verhalten. Dagegen hält A s u n i rohes Verhalten allenfalls im akuten Rausch und nur bei kriminell veranlagten Personen für möglich.

Die Erfahrungen der C h o p r a s gehen dahin, daß Haschisch viel eher ermüdend wirkt. Sie bestätigen zwar die leichte Provozierbarkeit der Haschischkonsumenten, fanden aber kaum Gewalttätigkeiten wie unter Alkoholbeeinflussung.

M u r p h y hält aggressives Verhalten allenfalls aus einer Panik und während einer Phase der Überempfindlichkeit für möglich. Schließlich gebe es noch Fälle absichtlicher Berauschung zum Zweck der Begehung strafbarer Handlungen.

M o r a e s A n d r a d e kommt in seinen Studien zu dem Schluß, daß bei keinem der von ihm untersuchten Angeklagten, von denen einige Haschisch-Wirkung vorgebracht hatten, Haschisch bei der Verübung von Verbrechen eine Rolle gespielt habe. Vielmehr hält er die Verbrechen für den Ausdruck des krankhaften Zustandes der Patienten, unter denen er in hohem Maße psychopathische und neurotische Persönlichkeiten sowie manisch-depressive Psychosen und Schizophrenien fand.

In letzter Zeit wird in der Öffentlichkeit diskutiert, ob in Anbetracht der Ergebnisse neuerer Studien zum Cannabis-Problem die bisher geltenden strengen Strafbestimmungen gelockert werden könnten. Teilweise wird auch die Legalisierung des Canna - bis-Gebrauchs gefordert. Dagegen muß aber der Einwand erhoben werden, daß wissenschaftlich exakte Untersuchungen gerade über Langzeiteffekte noch nicht vorliegen.

Bei den bestehenden Gegebenheiten nur teilweise berechtigt ist der Hinweis auf die etwa gleiche Gefährlichkeit des Al - kohols und dessen Legalisierung (u.a. M u r p h y). Die Gefahr, daß Haschischraucher zu gefährlicheren Drogen übergehen, darf nicht unterschätzt werden. Und die Art und Weise, mit der die verantwortungslose und protegierte Alkoholindustrie mit Intensivwerbung ihre Produkte auf den Markt wirft - gestützt durch die Interessen von Staat und Wirtschaft - ist warnendes Beispiel.

Methodik

Unter Anwendung zahlreicher analytischer Verfahren wurden aus der Hanfpflanze seit den ersten Untersuchungen von W o o d (1896) verschiedenartigste Substanzen isoliert.

Die für Haschisch charakteristischen Verbindungen werden zusammenfassend als Cannabinole bezeichnet. Mit Derivaten von Diphenyl und Dibenzopyran liegen ihnen organische Kohlenwasserstoffverbindungen zugrunde.
Die Chemie des Haschisch umfaßt ausschließlich phenolische Substanzen, ihnen gegenüber sind Inhaltsstoffe ohne phenolische Hydroxylgruppe praktisch ohne Bedeutung. Eine angehängte C_5-Alkylgruppe verleiht den Substanzen noch andere physikalische und chemische Eigenschaften.

Bei unseren Versuchen, Haschisch-Inhaltsstoffe im Harn nachzuweisen, gingen wir von der Annahme aus, daß diese Substanzen wegen ihres phenolischen Charakters entsprechend anderen phenolischen Verbindungen im Stoffwechsel umgesetzt und eliminiert werden.

Unter diesen Voraussetzungen war in erster Linie eine Ausscheidung als Sulfat bzw. Glucuronid anzunehmen. Um die phenolischen Inhaltsstoffe nachzuweisen, war es erforderlich, die wegen ihrer guten Wasserlöslichkeit nicht ausschüttelbaren Konjugate im Harn zu spalten und die Metaboliten von anderen Harninhaltsstoffen abzutrennen und spezifisch zu bestimmen.
Für die Aufspaltung der Konjugate im Harn kam neben einer Säurehydrolyse auch eine enzymatische Hydrolyse wegen ihrer schonenderen und spezifischen Angriffsweise in Betracht. Bei der Säurehydrolyse gingen wir entsprechend dem von V i d i c an-

gegebenen Verfahren vor. Für die enzymatische Hydrolyse benutzten wir in einem unserer Versuche eine ß-Glucuronidase/Aryl-Sulfatase.

Im Anschluß an die Hydrolyse des Harnes wurde mit Petroläther extrahiert. Um aber auch eventuell in freier Form ausgeschiedene Metaboliten zu erfassen, war es notwendig, die Harne vor der Hydrolyse durch Ausschütteln mit Petroläther im schwach sauren Medium zu untersuchen.

Für die Bestimmung der phenolischen Inhaltsstoffe aus den Extrakten schien uns die Dünnschichtchromatographie (DC) wegen ihrer außerordentlichen Trennschärfe bei nur geringem Materialbedarf vor anderen Analyseverfahren am besten geeignet.

Das Grundprinzip der DC wurde 1938 von I z m a i l o v und S c h r a i b e r entwickelt. K i r c h n e r & M i l l e r (1950) griffen die Methode erneut auf, jedoch ohne zu befriedigenden Ergebnissen zu kommen. Erst S t a h l (1953) leistete die entscheidende Entwicklungsarbeit, und seinen Bemühungen ist es zu verdanken, daß die DC als Standardmethode inzwischen voll anerkannt ist.

Mit der dünnschichtchromatographischen Untersuchung der Haschisch-Inhaltsstoffe hat sich vor allem der Arbeitskreis um K o r t e und S i e p e r (1960) beschäftigt. Sie imprägnierten die Kieselgel G - Platten mit N,N - Dimethylformamid - CCl_4 (60:40) und ließen größtenteils wieder abdunsten. Anschließend chromatographierten sie, meist mehrfach, die 1-5%ig in n-Hexan gelösten Inhaltsstoffe mit Cyclohexan. Das Sichtbarmachen der Flecken erfolgte mit Echtblausalz B Merck.

Bei ihrer Methode schien uns aber gerade die Imprägnierung der DC-Platten mit zusätzlichen Fehlermöglichkeiten behaftet. Dies veranlaßte uns, einfachere Systeme zu erproben. Die günstigsten Resultate erzielten wir mit Lösungsmittelgemischen

aus Chloroform-Aceton 90:10 bzw. 85:15. Zwar gelang auf diesem Wege keine Auftrennung innerhalb der sich mit Echtblausalz B orange anfärbenden Verbindungen dicht oberhalb des Startpunktes (vermutlich Cannabidiol und Cannabidiolsäure). Doch fanden sich darüber noch mindestens 7 deutlich getrennte Flecken wieder. Wegen der ausreichenden Trennschärfe bei rascherer Durchführbarkeit und ohne die oben genannte Fehlerquelle hielten wir dieses Vorgehen gerade für Routinezwecke geeigneter.

Untersuchung des reinen Extraktes

Herstellung der Dünnschicht-Platten:

30g Kieselgel G Merck werden mit 60 ml destilliertem Wasser zu einer möglichst homogenen Suspension verrührt und mit einem Beschichtungsautomaten der Fa. CAMAG, bei dem die Platten durch motorgetriebene Gummirollen unter dem feststehenden Streichtrog durchgeführt werden, auf 20 x 20 und 20 x 10 cm großen und 3,8 mm dicken Glasplatten in einer 300 µ dicken Schicht aufgetragen. Die beschichteten Platten werden zunächst an der Luft getrocknet (sog. Vortrocknung) und anschließend eine Stunde lang bei 120°C aktiviert. Bis zum endgültigen Gebrauch werden die Platten dann in Trockenbehältern aufbewahrt.

Herstellung der Extrakte:

In unseren Versuchen verwendeten wir zwei uns freundlicherweise vom Rauschgiftdezernat der West-Berliner Polizei zur Verfügung gestellte Haschisch-Varietäten. Bei der einen handelte es sich um feingemahlene eher grünliche Blüten und Blätter, bei der anderen um bräunliches gepreßtes Material von besonders intensivem Geruch. Pro Ansatz wurden 5 g Haschisch abgewogen, in 100 ml Petroläther aufgenommen und mit einem Ultraturrax zerkleinert. Nach einigen Stunden wurde filtriert und das Filtrat auf dem Wasserbad vorsichtig eingedunstet.

Zur Reinigung wurde das auf 30 ml eingeengte Filtrat 2 mal mit gleichen Teilen 0,5 n Natronlauge extrahiert. Nach Ansäuern der vereinigten alkalischen Phasen mit 10% HCl wurde mit Petroläther reextrahiert und der Extrakt eingedunstet. Die so erhaltenen Rückstände wurden in einem Gemisch Äthanol/Aceton (1:1) zu 0,5 - 2% igen Lösungen gelöst.

Auftragen zu trennender Substanzgemische:

Von der Dünnschichtplatte, die möglichst gleichmäßig beschichtet sein soll, wurde eine ca. 5 mm breite Randschicht zur Vermeidung von Randeffekten abgestreift. Dadurch konnte die Platte zugleich besser gehandhabt werden. Mit einer Präpariernadel wurden dann die Startpunkte 2 cm vom Plattenrand entfernt und jeweils im Abstand von 15 mm zueinander unter Verwendung einer Mehrzweckschablone markiert.

Die Substanzgemische wurden anschließend unter Verwendung graduierter Mikropipetten in Auftragevolumina von 1-6, meist 3 mm^3 auf dem Startpunkt aufgetragen. Ein Warmluftstrom entfernte dabei das Lösungsmittel, und zugleich wurde darauf geachtet, daß die Startpunkte gleichmäßig zwischen ca. 4 mm und 6 mm ø hatten.

Entwicklung:

Die mit den zu trennenden Substanzgemischen beschickten DC - Platten wurden in einer rechteckigen Trennkammer mit Chloroform-Aceton 90:10 bzw. 85:15 entwickelt. Zur Herstellung einer Kammersättigung wurde die Kammer mit Filtrierpapier ausgekleidet. Wir chromatographierten aufsteigend bei konstanter Temperatur (Klimakammer). Die Chromatographiedauer betrug zwischen 45 und 60 Minuten. Zur besseren Auftrennung der Gemische ist eine Mehrfachentwicklung zu empfehlen. Um zu prüfen, wie weit die aufzutrennenden Gemische gelaufen waren, wurde die Randzone eines Vergleichschromatogramms mit dem Farbreagens angesprüht.

	Haschisch, rein	Farbe mit Echtblausalz B	R_F - Wert	Haschisch, geraucht
VIII		ziegelrot	0,85	
VII		braunviolett	0,76	
VI		braunviolett	0,68	
V		violett	0,60	
IV		mittelbraun	0,52	
III		hell rotbraun	0,36	
II		orange	0,29	
I		orange		

Fig.1 Dünnschichtchromatogramm von Haschisch - Extrakt I nach Anfärbung mit Echtblausalz B. Angabe der R_F - Werte. Rechts DC von geräuchtem Haschisch.

Sichtbarmachen der Substanzen auf dem Chromatogramm:

Nach der Entwicklung wurden die Chromatogramme einige Minuten an der Luft getrocknet und anschließend angesprüht. Zum Ansprühen verwendeten wir ausschließlich Echtblausalz B . Die Lösung (0,5% in Wasser) wurde für jeden Versuch frisch angesetzt, da sie nur wenige Minuten haltbar ist. Das Farbreagens wurde durch Druckluft gleichmäßig verteilt auf das in einer Abzugsvorrichtung stehende Chromatogramm aufgesprüht. Anschließend besprühten wir mit einer 0,2 n NaOH-Lösung, um die Farbe zu vertiefen.

Das Chromatogramm der in den Tierversuchen 1 und 2 verwendeten grünlichen Haschischart (I) ist in Fig. 1 wiedergegeben. Oberhalb des orangefarbenen Anfangsteils fanden sich noch 7 intensiv angefärbte Flecken. Neben der Anfärbung der Flecken sind der Fig. 1 die jeweiligen R_F-Werte und das dünnschichtchromatographische Verhalten von Haschischrauch zu entnehmen.

Zur Überprüfung des chromatographischen Verhaltens der Haschischbestandteile gegenüber starken Säuren und Oxydationsmitteln wurde aus 2,5 g Haschisch in der bereits beschriebenen Weise ein Petrolätherextrakt hergestellt und dieser eingedunstet. Anschließend behandelten wir den Rückstand in folgender Weise:

a) Ein Drittel wurde mit 20 ml Aqua dest. und 2 ml HCl konz.(36%) versetzt,
b) dem zweiten Drittel fügten wir 3 ml H_2O_2 zu,
c) und das letzte Drittel diente zur Kontrolle.

Die drei Lösungen ließen wir einige Tage bei Raumtemperatur stehen und extrahierten dann a) und b) mit Petroläther und

dunsteten anschließend die drei Auszüge ein. Die Rückstände wurden in jeweils 0,5 ml Athanol-Aceton aufgenommen und davon 3 mm^3 chromatographiert. Nach Ansprühen mit Echtblausalz B waren die Chromatogramme vom a) und b) gegenüber der Kontrolle c) unverändert.

Zusätzlich untersuchten wir die mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie getrennten Substanzen photometrisch. K o r t e & S i e p e r hatten dazu die getrennten Substanzen auf dem Chromatogramm mit Echtblausalz B in farbige Azoverbindungen übergeführt, diese nach einer bestimmten Elutionstecnnik vom Adsorbens gelöst und ihre Konzentration im sichtbaren Spektralbereich photometrisch bestimmt. Sie fanden bei den Cannabidiol-, Cannabinol- und Tetrahydrocannabinol-Azoverbindungen Absorptionsmaxima zwischen 475 und 525 nm. Da aber gerade bei der Umsetzung von Phenolderivaten zu Azofarbstoffen auf der Sorptionsschicht streuende Blindwerte auftreten (S e e b o t h & G ö r s c h), bemühten wir uns, die Substanzen direkt auszuwerten.

Die Möglichkeit hierzu ergab sich daraus, daß Haschisch, wie viele andere phenolische Stoffe auf Schichten, denen ein anorganischer Fluoreszenzindikator zugesetzt ist, eine der Verteilung der einzelnen Flecken entsprechende sogenannte Fluoreszenzauslöschung hervorruft, die sich im kurzwelligen UV-Licht erkennen läßt. Auf einer fluoreszierenden Trennschicht erkennt man in der unter kurzwelligem Licht (254nm) grünlich fluoreszierenden Dünnschicht die in diesem Bereich des Spektrums absorbierenden Substanzen deutlich als dunkle Flecken. Diese können unter einer UV-Lampe markiert und mit einem Spa-

tel angekratzt werden. Nach Extraktion mit einer hinreichenden Menge Lösungsmittel kann photometrisch ausgewertet werden.

Für diese Versuche wurden 5 g Haschisch extrahiert, durch zweimaliges alkalisches Ausschütteln gereinigt und der in Äthanol-Aceton aufgenommene Rückstand mit Auftragevolumina von jeweils 2 mm^3 in insgesamt 9 Startpunkte einer Kiesel - gel GF_{254}-Platte eingebracht und mit Chloroform-Aceton 85:15 chromatographiert. Um zu prüfen, ob die zu trennenden Komponenten weit genug gelaufen waren, wurde das Chromatogramm unter einer UV-Lampe betrachtet und nötigenfalls erneut entwickelt. Die Chromatographiedauer betrug auch hier etwa 60 Minuten. Unter kurzwelligem Licht (Fluotest Hanau) wurden die drei am intensivsten ausgeprägten dunklen Zonen der Chromatogramme mit einer Nadel gekennzeichnet. Sie entsprachen den Flecken III, VI und VIII eines auf Kieselgel G parallel entwickelten und mit Echtblausalz angesprühten Chromato - gramms. Das Entfernen der angezeichneten Flecken auf der Indikatorplatte erfolgte mit einem Spatel. Die Substanzen mit gleichem R_F-Wert wurden vereinigt und anschließend eluiert.

Die Elution erfolgte durch kräftiges Ausschütteln mit je 7 ml Äthanol. Das Abtrennen des Sorptionsmittels ließ sich am einfachsten durch Abzentrifugieren bei 4000 Upm durch - führen. Der Überstand wurde dekantiert und die Elution des Rückstandes noch zweimal wiederholt. Die drei gewonnenen Extrakte wurden anschließend in 1 cm - Cuvetten mit einem selbstregistrierenden Spektrophotometer (Perkin-Elmer Model 137 UV) im kurzwelligen Bereich gegen Äthanol ausgewertet. Da bei diesem Vorgehen relativ niedrige Extinktionskoeffi -

zienten erzielt wurden, war es erforderlich, die drei Extrakte noch einzuengen. Die im Anschluß daran gewonnenen Absorptionsspektren sind der Fig. 2 zu entnehmen.

Wie sich daraus ergibt, besitzt der Fleck III ein Absorptionsmaximum bei 240 nm. Danach findet sich nach nochmaligem Anstieg der Kurve ein weiteres Maximum bei 280 nm. Der Fleck VI zeigt ein Absorptionsmaximum bei 237 nm. Im längerwelligen Bereich ist ein weiterer Gipfel bei 280 nm zu erkennen. Die Auswertung des Fleckes VIII ergibt ein Absorptionsmaximum bei 235 nm. Nach dem Abfall der Kurve findet sich ein weiteres Maximum bei 300 nm.

Im Anschluß an die spektrophotometrische Untersuchung wurde an Hand unseres Haschisch-Materials die Anwendbarkeit einiger mehr oder minder bekannter Farbreaktionen zum Nachweis der Droge überprüft. Zum Vergleich wurde ein Zigarettentabak herangezogen. Am bekanntesten ist die Reaktion nach B e a m , bei der 1 %ige äthanolische KOH - Lösung als Reagens dient. Wir extrahierten 0,5 g Haschisch mit 5 ml Petroläther, filtrierten und ließen das Filtrat abdampfen. Auf Zusatz von 1 ml des Beam - Reagens verfärbte sich der gelöste Rückstand purpurfarben. Im Kontrollversuch mit gleichfalls 0,5 g Tabak blieb die grünliche Farbe des Rückstandes unverändert.

Unter den Farbreagentien wird das nach D u q u e n o i s von einigen Autoren - unter anderen G r a d w o h l - für noch empfindlicher gehalten als das Beam - Reagens. Das Duquenois - Reagens wurde aus 20 ml Athanol 95% , 5 Tropfen Acetaldehyd und 0,4 g Vanillin hergestellt und war in einem verschlossenen Glasgefäß so lange haltbar, bis sich eine

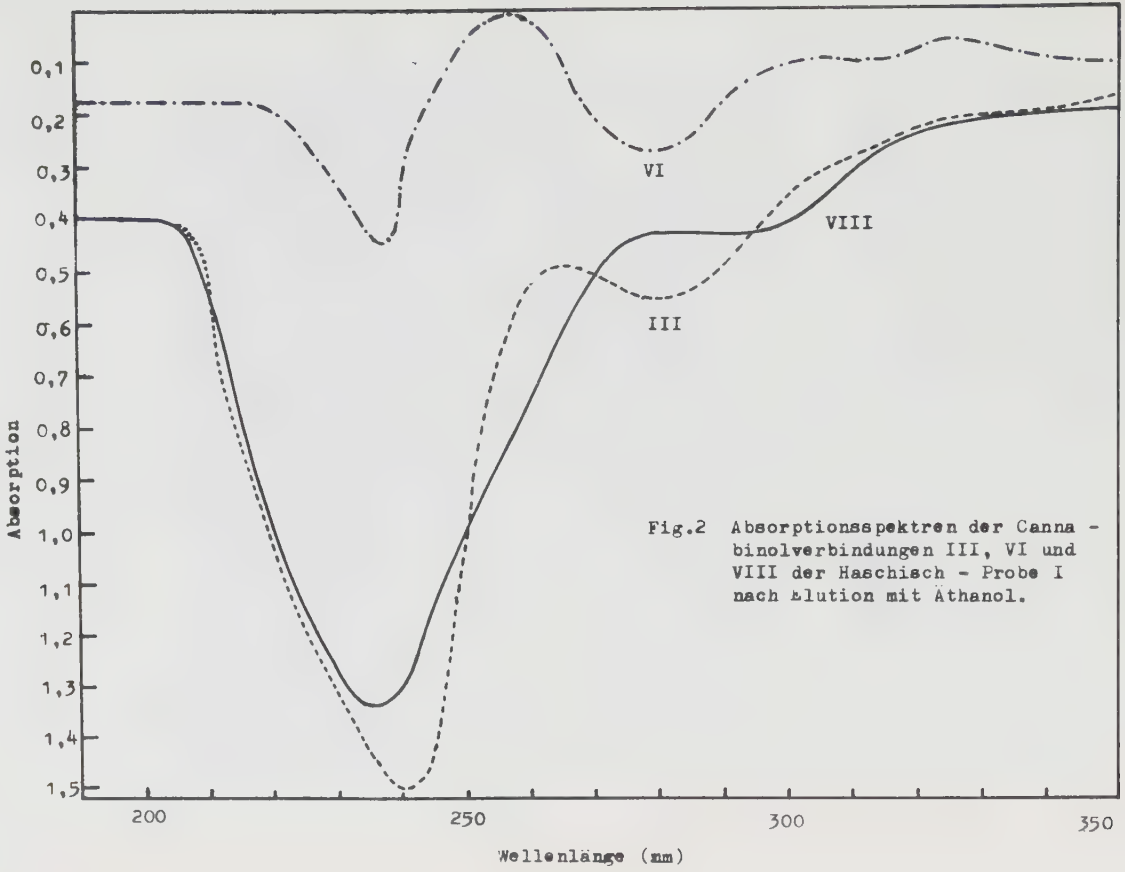

Fig.2 Absorptionsspektren der Cannabinolverbindungen III, VI und VIII der Haschisch - Probe I nach Elution mit Äthanol.

gelbliche Trübung einstellte. Wieder wurden 0,5 g Haschisch mit Petroläther extrahiert. Nach Zusatz von 1 g Aktivkohle und Schütteln wurde abzentrifugiert und filtriert. Das Filtrat wurde eingedunstet; dem Rückstand setzten wir 1 ml Reagens und 0,5 ml HCl zu, worauf er sich, allerdings nur recht schwach, bläulich verfärbte. Auch eine Wiederholung ergab kein deutlicheres Resultat. Auch konnten wir die bei G r a d w o h l mitgeteilte anfängliche Grünverfärbung nicht bestätigen. Bei einem Kontrollversuch ließ der Tabakrückstand keine farbliche Veränderung erkennen.

Weniger bekannt scheint die Identifizierung nach K h o u r i (1935) zu sein. Wir bereiteten nach seinen Angaben einen Petrolätherauszug aus wiederum 0,5 g Haschisch und konnten die deutlich ausgeprägte grünliche Fluoreszenz unter einer Quarzlampe bestätigen. Der gleiche mit Tabak durchgeführte Versuch hatte ein negatives Ergebnis. Dadurch gelingt es, Haschisch auch in Mischungen mit Tabak nachzuweisen.

B o u q u e t behandelte vor Zusatz des Beam-Reagens mit Aktivkohle vor, um das Chlorophyll zu entfernen, verrieb dann mit Alkohol und filtrierte. Das Filtrat verdünnte er mit Wasser und erzielte nach Zugabe von 1 ml Ammoniak eine rosa-violette Verfärbung, die wir auch bei Wiederholung nicht bestätigen konnten. Das gilt auch für den Versuch mit Tabak.

Entsprechend C a s p a r i s zeigte die Lösung von Haschisch in Eisessig keine farbliche Veränderung. Wir fügten Millons Reagens hinzu und erzielten damit Mahagoni-Verfärbung der Lösung. Bei Zusatz zu dem in Eisessig gelösten Tabak fanden wir eine gelbliche Trübung. Im Gegensatz zu Haschisch, das ammoniakalische Silbersalzlösung reduziert, gelingt dies mit Tabak nicht.

Untersuchung von Haschisch-Rauch

Vergleichende Arbeiten über Haschisch vor und nach dem Rauchen haben Joachimoglu & Miras (1963) und Miras, Simos & Kiburis (1964) veröffentlicht. Sie stellten fest, daß allein die Cannabidiolsäure beim Rauchen eine entscheidende Veranderung erfährt. Ihr Verschwinden glauben Miras, Simos & Kiburis durch eine Dekarboxylation, die Schultz & Haffner (1958) durch Erhitzen auf 100°C erzielt hatten, erklären zu können.

Wir haben unser Material I auf das Verhalten beim Abbrennen untersucht. Dazu wurde eine Pfeife mit 1 g Haschisch gestopft und der Rauch des angezündeten Materials mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe durch eine mit schwach alkalischer Flüssigkeit gefüllte Waschflasche geleitet. Nach Versuchsende wurde die Lösung mit 10% HCl schwach angesäuert und mit Petroläther extrahiert. Den Auszug dunsteten wir auf dem Wasserbad schonend ein. Der in Athanol-Aceton gelöste Rückstand wurde anschließend mit Chloroform-Aceton 90:10 entwickelt. Das mit Echtblausalz B angesprühte Chromatogramm ist in Fig. 1 wiedergegeben. Unterhalb des Fleckes III fanden sich 2 schwach rötlich-violett gefärbte Flecken, die gestrichelt eingezeichnet sind. Dagegen fehlte der orangefarbene Streifen im Bereich des Startpunktes. Die Flecken unterhalb der Frontlinie blieben unbeeinflußt.

Wiedergewinnung der Inhaltsstoffe nach Zusatz zum Harn

Über die Extraktion von Haschisch-Inhaltsstoffen aus dem Harn mit mehreren organischen Lösungsmitteln nach vorherigem Zusatz berichteten P a r k e r u. Mitarb. (1968).

Bei unseren Untersuchungen sollte überprüft werden, ob aus einem mit Haschischextrakt versetzten Leerharn Haschisch

a) durch Extraktion mit Petroläther im schwach sauren Milieu wiedergewonnen werden kann und

b) auch nach Säurehydrolyse mit Petroläther wieder entzogen werden kann.

Für diese Versuche wurden 2 g der festen braunen Haschisch-Varietät II extrahiert und gereinigt. Den Rückstand (28 mg) nahmen wir in 5 ml Äthanol-Aceton auf und setzten 1 ml dieser Lösung zu 60 ml eines Leerharnes zu. Mit diesem verfuhren wir wie folgt:

a) Die eine Hälfte wurde mit 10% HCl schwach angesäuert und anschließend 2 mal mit gleichen Teilen Petroläther extrahiert,

b) die andere Hälfte wurde (nach V i d i c) mit 36% HCl (konz.) auf 5% Säure eingestellt und 1 Stunde am Rückflußkühler gekocht. Nach Abkühlen wurde entsprechend extrahiert.

Zur Kontrolle wurden 30 ml Leerharn angesäuert und gleichfalls mit Petroläther extrahiert. Anschließend wurden die drei Auszüge eingedunstet und die Rückstände eingewogen. Der Rückstand nach a) wog 2,6 mg, jener nach b) nur 0,7 mg. Die Rückstände wurden in jeweils 0,5 ml Äthanol-Aceton aufgenommen und von den Lösungen je 0,03 ml aufgetragen und chroma -

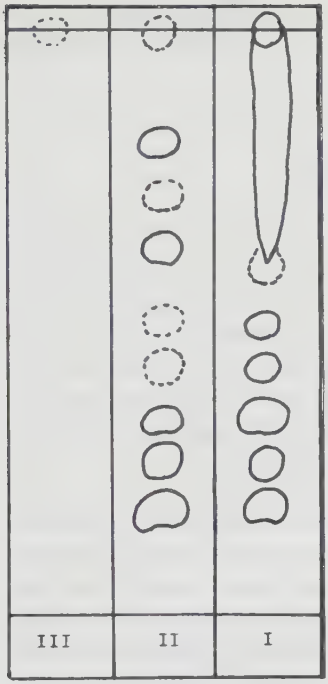

Fig. 3
Haschisch-Wiedergewinnung
nach Zusatz zum Harn.

I Petrolätherextraktion (a)
II Säurehydrolyse (b)
III Kontrollharn (c)

tographiert. Wie der Fig. 3 zu entnehmen ist, war auf dem Chromatogramm des Kontrollharnes keine Farbverbindung zu erkennen. Zwischen den Chromatogrammen der Versuche a) und b) bestanden aber charakteristische Unterschiede. Die Verteilung der Flecken des Extraktes aus a) entsprach weitgehend der Ausgangssubstanz. Dagegen fanden sich anstelle des orange-roten Streifens ober - halb des Startpunktes je ein gut abgegrenzter rötlicher und violetter Fleck. Die drei Flecken in der Nähe der Lösungsmit-

telfront waren unverändert. Drei in der Zeichnung für b) gestrichelt eingezeichnete Zonen des Chromatogramms waren nicht sicher beurteilbar.

Tierversuche

Nach diesen Vorversuchen haben wir in Tierexperimenten Kaninchen und Ratten Haschisch appliziert und in Harn und Faeces nachzuweisen versucht. Während dieser Versuche wurden die Tiere auf Rosten gelagert bzw. in Stoffwechselkäfigen gehalten. Die Versuchszeit betrug durchschnittlich 72 Stunden, in denen die Tiere ausreichend Trinkwasser und - teilweise- Nahrung erhielten. Die Harne wurden in untergestellten Erlenmeyer-Kölb - chen bei Raumtemperatur gesammelt (s.S.22).

1. Für zwei Versuche mit Kaninchen von ca. 2000 g KG wurden 5 g Haschisch (Material I) mit Petroläther extrahiert. Das nach Abdunsten zurückbleibende zahe braune Harz (50 mg) wurde in 2 ml Olivenöl gelöst. Nach Gewinnung eines Leerharnes wurde 1 ml der Suspension einem Kaninchen intramuskulär appliziert. Die 48 - Stunden - Harne, die durch Kotbeimengungen etwas verschmutzt waren, wurden zunächst zentrifugiert und anschließend angesäuert. Sie wurden dann mit gleichen Teilen Petroläther extrahiert und die Auszüge noch alkalisch ausgeschüttelt. Der Petroläther-Reextrakt wurde eingedunstet und der Rückstand in je 0,5 ml Äthanol-Aceton gelöst und 0,05 ml chromatographiert. Das Chromatogramm aus Versuchs- und Leerharn ließ nach der Anfärbung keinen Fleck erkennen.

2. Im nächsten Versuch, mit einem gleichschweren Kaninchen, haben wir die Dosis, die für 1. sehr niedrig gelegen hatte, erheblich erhöht. Wir lösten 300 mg Harz derselben Varietät in 4 ml Olivenöl und injizierten die Suspension intraperitoneal. Mit 150 mg/kg KG lag die Dosis nunmehr in einem Bereich, wie er auch den Angaben von M i r a s zu entnehmen war. Diesmal sammelten wir den Harn über 72 Stunden und bearbeiteten ihn wie unter 1. beschrieben. Die Chromatographie der zu 0,01, 0,03 und 0,05 ml aufgetragenen Substanzen führte gleichfalls zu keinem positiven Ergebnis.

In den weiteren Versuchen mit Ratten haben wir die gewonnenen Harne zusätzlich mit einer Saurehydrolyse aufgearbeitet. (Die enzymatische Hydrolyse mit der ß-Glucuronidase/Arylsulfatase der Fa. Boehringer, die wir in einem unserer Versuche eingesetzt haben, brachte keine besseren Resultate.) Wir stellten die Harne nach vorheriger Petroläther-Extraktion im schwach sauren Milieu auf 5% Salzsäure ein, was den von V i d i c angegebenen Bedingungen entspricht. Anschließend wurden die Harne eine Stunde lang am Rückflußkühler gekocht und dann extrahiert. In diesen Versuchen wurden die Tiere mit 100-300 mg/kg KG belastet. Wir setzten dazu die braune Haschischsorte (II) ein.

3. Das mit Petroläther extrahierte Haschischharz wurde in Olivenöl (40 mg/ml Öl) gelöst. Über eine Magensonde führten wir 6 Ratten, die zwischen 170 g und 240 g wogen, Haschischharz in einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht zu, durchschnittlich in 0,5 ml Öl gelöst. Die Tiere wurden während der Versuchszeit (3o Stunden) in Dreier-Stoffwechselkäfigen gehalten und erhielten lediglich Trinkwasser in ausrei-

chender Menge zugeführt. Im Kontrollversuch wurde 6 weiteren Ratten durchschnittlich 0,5 ml Olivenöl peroral gegeben. Die Tiere wurden entsprechend gehalten. Der Harn wurde in untergestellten Kölbchen gesammelt und nach der 8. und 22. Stunde und nach Versuchsende entnommen. Es erwies sich als zweckmäßig, die beiden letzten Urinportionen zusammengefaßt aufzuarbeiten. Dadurch entsprachen die beiden Fraktionen etwa je 30 ml. Diese beiden Fraktionen und entsprechend der Kontrollharn wurden zunächst mit 10% HCl angesäuert und mit gleichen Mengen Petroläther 2 mal ausgeschüttelt. Wegen stärkerer Emulgierung mußte abzentrifugiert werden. Die Extrakte wurden eingedunstet. Die wässrige Phase wurde mit 36% HCl auf 5% Säure eingestellt und 60 Minuten am Rückfluß - kühler gekocht. Anschließend extrahierten wir erneut mit Petroläther und dunsteten auch diese Auszüge ein. Die Rückstände (8) wurden in 0,8 ml Äthanol-Aceton gelöst und hiervon 0,05 ml entwickelt.

Um das chromatographische Verhalten des verwendeten Olivenöls zu überprüfen und Einflüsse auf die Harnextrakte auszuschalten, bereiteten wir aus 0,5 ml Öl mit Petroläther gleichfalls einen Auszug für die Chromatographie. Das Ergebnis der Chromatographie aller aufgetragenen Substanzen mit Chloro - form-Aceton 85:15 geht aus Fig. 4 hervor.

Wie die Zeichnung erkennen läßt, zieht sich durch die Chromatogramme I-VIII oberhalb des Startpunktes ein (rötlich brauner) Streifen, der auf die Nahrung der Tiere vor dem Versuch oder das Olivenöl zurückzuführen sein dürfte. Die Harne, die allein mit Petroläther extrahiert worden waren, wiesen ge - genüber den hydrolysierten Harnen sowohl bei den Versuchs -

tieren als auch bei der Kontrolle in beiden Fraktionen einen zusätzlichen Fleck nahe der Lösungsmittelfront auf. Diese durch Säurehydrolyse zerstörte Substanz hatte fast den gleichen R_F-Wert wie der intensivste Fleck der Haschisch-Rein - substanz.

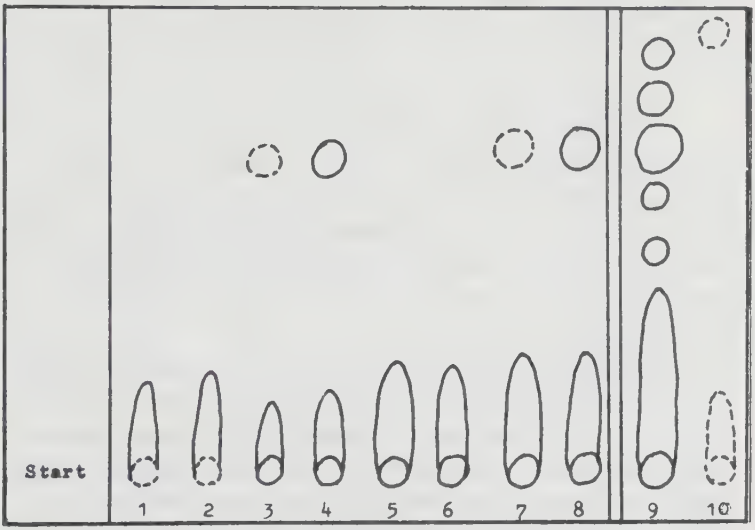

Fig. 4 Dünnschichtchromatogramme zu Tierversuch 3

1-4 Fraktion I : (1) Kontrollharn, säurehydrolysiert ; (2) Versuchstierharn, säurehydrolysiert ; (3) Kontrollharn, Petrolätherextraktion ; (4) Versuchstierharn, Petrolätherextraktion.

5-8 Fraktion II : (5) Kontrollharn, Säurehydrolyse (6) Versuchstierharn , Säurehydrolyse ; (7) Kontrollharn , Petrolätherextraktion ; (8) Versuchstierharn , Petrolätherextraktion.

9 Haschisch II, rein

10 Olivenöl, gereinigt

Da dieser Fleck bei den Versuchstieren erheblich intensiver ausgeprägt war, ist anzunehmen, daß diese vermutlich körpereigene Substanz unter Haschisch verstärkt ausgeschieden wird.

4. Für diesen Versuch verdreifachten wir die Dosis, so daß die Versuchstiere mit 300 mg Haschischharz/kg KG belastet wurden. Wir verwendeten diesmal Rapsöl und lösten Haschisch darin mit 120 mg/ml. 12 Ratten wurden wie folgt behandelt:

a) 6 Tiere wurden peroral mit 300 mg/kg KG belastet,
b) 3 Tiere erhielten je 0,5 ml Rapsöl und
c) 3 Tiere dienten als Kontrolle.

Die Tiere wurden, jeweils zu dritt in getrennten Gruppen in Stoffwechselkäfigen wie unter 3. gehalten. Die Harne wurden nach 15, 24 und 48 Stunden gewonnen. Bei der ersten Urinentnahme, also nach 15 Stunden, zeigten die mit Haschisch behandelten Versuchstiere noch immer deutlich hypnotische Wirkung.

Um Substanzverluste zu vermeiden, faßten wir die drei Harnportionen von a), b) und c) jeweils zusammen. Die Harne wurden wie unter 3. zunächst im schwach sauren Milieu mit Petroläther extrahiert und die wässrigen Phasen entsprechend säurehydrolysiert. Die Auszüge wurden eingedunstet und in 0,5 ml Äthanol-Aceton aufgenommen.

Wir arbeiteten das Rapsöl ebenfalls auf und chromatographierten es in gereinigter Form im gleichen Auftragevolumen (0,05 ml) in Chloroform-Aceton 85:15 . Das Chromatogramm der aufgetragenen Substanzen ist in Fig. 5 wiedergegeben.

Danach zeigten die aufgearbeiteten Harne der Gruppen a) , b) und c) keine signifikanten Unterschiede. Befunde wie un-

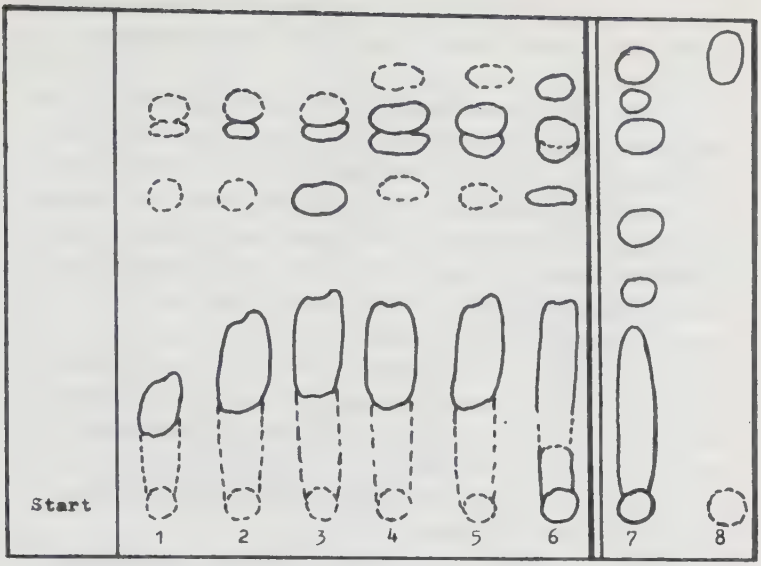

Fig. 5 Dünnschichtchromatogramme zu Tierversuch 4.

1-3 Säurehydrolyse :
(1) Leerharn = c) , (2) Kontrollharn = b) , (3) Versuchstierharn = a) ;

4-6 Petrolätherextraktion :
(4) Leerharn = c) , (5) Kontrollharn = b) , (6) Versuchstierharn = a) ;

7 Haschisch, rein ;
8 Rapsöl, gereinigt.

ter 3. waren hier nur angedeutet. Die Verbindungen färbten sich mit Echtblausalz überwiegend hell bräunlich-rot an.

Andere Verbindungen konnten in dem Harn von a) insbesondere gegenüber b) jedoch nicht eindeutig abgegrenzt werden.

5. In einem abschließenden Versuch untersuchten wir Faeces von Ratten auf Haschischinhaltsstoffe bei einer mittleren Drogendosis von 200 mg/kg Körpergewicht, die wiederum über eine Magensonde zugeführt wurde. Wir erwarteten von diesem Versuch neben einem Nachweis in einem Ausscheidungsprodukt auch quantitative Aussagen über die Haschisch-Resorption bei oraler Applikation. Für die Dauer dieses Versuchs wurden die Tiere in ihren normalen Käfigen gehalten und der im Verlauf von 90 Stunden abgesetzte Kot aus der Einstreu isoliert. 4 Ratten erhielten die Haschisch-Rapsöl - Suspension zugeführt und jeweils 3 Tiere erhielten das Rapsöl allein bzw. dienten der Kontrolle. Während der Versuchszeit wurden die Tiere sowohl mit Trinkwasser als auch mit der üblichen Preßnahrung versorgt.

Die Faeces wurden in jeweils 100 ml Petroläther aufgenommen, mit Hilfe eines Ultraturrax zerkleinert und eine Stunde lang gerührt. Anschließend filtrierten wir diese Masse und schüttelten das Filtrat alkalisch aus. Die wässrige Phase wurde dann mit Petroläther reextrahiert und die ätherische Phase verworfen, um Schmutzstoffe herauszulösen. Die zentrifugierten und schwach angesäuerten Lösungen wurden in gleichen Teilen Petroläther extrahiert und die Extrakte eingedunstet. Die Rückstände nahmen wir in 0,5 ml Athanol-Aceton auf und chromatographierten in Chloroform-Aceton 85:15. Das Chromatogramm dieses Versuchs gibt Fig. 6 wieder.

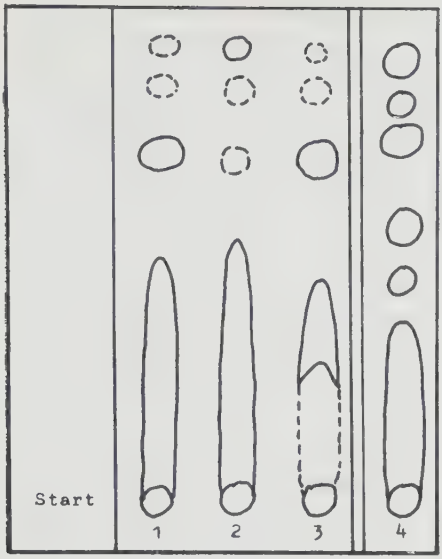

Fig. 6 Dünnschicht-chromatogramme zu Tierversuch 5

(1) DC des Kotes nach Haschisch-Gabe
(2) DC nach Rapsöl-applikation
(3) DC des Leerver-suchs
(4) Haschisch, rein

Auch nach diesem Versuch ließ sich keiner der Haschisch-In - haltsstoffe von körpereigenen Ausscheidungsprodukten abtren-nen und eindeutig nachweisen.

Schlußbetrachtung

Für den dünnschichtchromatographischen Nachweis von Haschisch-Inhaltsstoffen aus dem Harn haben wir uns zunächst um ein einfach zu handhabendes Lösungsmittelsystem bemüht. Hierzu scheint das System Chloroform-Aceton gut geeignet, da es eine Imprägnierung des Adsorbens nicht erforderlich macht und damit zugleich sicher und zeitsparend in der Anwendung ist. Daß nach dieser Methode keine weitere Auftrennung direkt oberhalb des Startpunktes erfolgt, dürfte kaum nachteilig sein, da es sich hier vermutlich nicht um psychotrope Substanzen handelt. Auch im Lösungsmittelgemisch Dimethylformamid-Cyclohexan, das K o r t e & S i e p e r benutzten, bleibt Cannabidiolsäure am Startpunkt zurück.

Da wegen des phenolischen Charakters der Haschisch-Inhaltsstoffe auch an eine Ausscheidung als Sulfat bzw. Glucuronid zu denken war und für die Spaltung der Konjugate in erster Linie eine Säurehydrolyse in Frage kam, haben wir zunächst das Verhalten von Haschisch gegenüber starken Säuren und Oxydationsmitteln untersucht. Bei diesem Versuch war das Dünnschichtchromatogramm gegenüber der Ausgangssubstanz unverändert. Dagegen ergab die dünnschichtchromatographische Untersuchung von Harn, dem Haschisch zugesetzt worden war, nach gleichzeitiger Behandlung mit Säure und Hitze eine teilweise Zerstörung oberhalb des Startpunktes. Die Substanzen im Bereich der Lösungsmittelfront erwiesen sich dagegen als stabil. Mit ihrem System hatten C l a u s s e n & K o r t e hier die eigentlichen psychotropen Verbindungen gefunden.

Anschließend haben wir die drei am intensivsten gefärbten

Flecken spektrophotometrisch untersucht. Dabei ergaben sich Absorptionsmaxima zwischen 235 und 300 nm. De Ropp fand bei der Auswertung mehrerer Substanzen Absorptionsmaxima zwischen 275 und 325 nm, meist, wie auch andere Untersucher, im Bereich um 280 nm. Bei zweien der von uns untersuchten Substanzen sind die Extinktionskoeffizienten in diesem Bereich ausreichend (III und VI), während sie für die Substanz VIII für eine genaue Messung nicht genügen.

Weiter wurden mehrere Farbreaktionen an unserem Material und Tabak als Vergleichssubstanz durchgeführt und schließlich Haschischrauch dünnschichtchromatographisch untersucht. Bei der Untersuchung von Haschischproben mit den Cannabinolreagentien schien uns das Beam-Reagens noch am geeignetsten (vergleiche aber Machata). Die bei Gradwohl beschriebene Farbveranderung mit dem Duquenois-Reagens war nur sehr scnwach ausgeprägt. Zuverlässiger scheint die Fluoreszenz bei dem von Khouri angegebenen Vorgehen. Dagegen gelang kein Nachweis mit der von Bouquet beschriebenen Probe.

Die Dünnschichtchromatographie von Haschisch-Rauch ergab ein Fehlen der Substanz am Startpunkt und etwas oberhalb, bei der es sich um Cannabidiolsäure handeln könnte. Joachimoglu & Miras hatten 1963 über die Zerstörung der Cannabidiolsäure bei der Verbrennung von Cannabis berichtet. Dagegen haben sich in allen Versuchen die Substanzen an der Lösungsmittelfront, bei denen es sich vermutlich um die die eigentliche Haschisch-Aktivitat hervorrufende THC-Fraktion handelt, als stabil erwiesen.

Bei unseren Tierversuchen wurde Haschisch meist intraperitoneal und peroral appliziert. Über die gastrointestinale Resorption des in Öl gelösten Haschisch lagen uns keine Ergebnisse vor. Bei unseren Versuchen mit Ratten war die narkotische Wirkung jedoch sehr deutlich ausgeprägt. Nach intraperitonealer Verabreichung fand M i r a s bei Spülungen des Cavums zwar nur 20% der injizierten Menge wieder; jedoch ist ungeklärt, wieviel Haschisch tatsächlich resorbiert wird. Jedenfalls ist eine teilweise Fixierung der Droge an die Serosa durchaus in Betracht zu ziehen.

Die Resorption von Haschisch aus dem Peritonealraum beginnt aber offenbar sehr rasch. M i r a s fand bei Experimenten mit radioaktiv markiertem Material bereits nach 30 Minuten Radioaktivität im Harn. Es findet sich jedoch kein Hinweis, ob diese Radioaktivität von einem THC - Molekül stammte.

Bei unseren Versuchen wurden die Harne sowohl direkt im schwach sauren Milieu als auch (i.a.) nach zusätzlicher Säurehydrolyse mit Petroläther extrahiert. Vorversuche, in denen Haschisch Harnen zugesetzt wurde, ließen erkennen, daß die Wiedergewinnung nach alleiniger Petroläther-Extraktion praktisch quantitativ erfolgt. P a r k e r und Mitarb. extrahierten bei pH 5,8 - 6 mit Chloroform und gewannen damit 90% THC bzw. 86% CBN zurück. Nach zusätzlicher Säurehydrolyse haben wir erheblich weniger Substanz wiedergewonnen.

In keinem unserer Versuche ließen sich auf den Chromatogrammen der Harne nach Haschisch-Applikation gegenüber den Kontrollen andere Verbindungen eindeutig abgrenzen.

S i e p e r berichtete über den dünnschichtchromatographischen Nachweis einer Substanz (vermutlich Cannabinol) nach hohen Dosen einer überreifen Haschischart, in der demnach THC kaum noch enthalten war.

Bei unseren Versuchen konnte oral und intraperitoneal appliziertes Haschisch im Harn auch nach hohen Dosen nach den angewandten Methoden von anderen Ausscheidungsprodukten nicht eindeutig abgetrennt werden.

Nach dem letzten Versuch, bei dem der Kot auf Haschisch-Inhaltsstoffe untersucht wurde, muß man annehmen, daß die Droge entweder quantitativ resorbiert wurde oder aber der nicht zur Resorption gelangte Teil zerstört bzw. am Darmepithel fi-

Zusammenfassung

1. Mit kleinen Haschischmengen und Tabak als Vergleichssubstanz wurden Farbreaktionen überprüft. Am empfindlichsten scheint der Test mit dem Beam-Reagens zu sein.

2. Es wurde eine für Routinezwecke besonders geeignet erscheinende Methode zur dünnschichtchromatographischen Untersuchung von Haschischproben entwickelt.

3. Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung von Haschisch-Rauch ergaben sich Veränderungen gegenüber der Ausgangssubstanz, die auf eine Zerstörung der Cannabidiolsäure schließen lassen.

4. In Vorversuchen konnte Leerharnen zugesetztes Haschisch mit Petroläther unverändert wiedergewonnen werden. Bei vorheriger Säurehydrolyse des Harns ergab das Dünnschichtchromatogramm des Extrakts lediglich Veränderungen direkt oberhalb des Startpunktes.

5. In Tierexperimenten mit Kaninchen und Ratten sollte versucht werden, oral bzw.intraperitoneal zugeführtes Haschisch unter Anwendung der Dünnschichtchromatographie in Harn und Faeces nachzuweisen. Die Droge konnte jedoch auch nach sehr hohen Dosen von anderen Harn- bzw. Kotausscheidungsprodukten nicht eindeutig abgetrennt werden.

Literaturverzeichnis

1. Albers H.: Rauschgiftsucht in Großbritannien in: Becker W.: Jugend in der Rauschgiftwelle? Hamm, (1968) 68-7o

2. Asahina T.: Studies on cannabis obtained from hemp plants grown in Japan. Bull.Narcot. IX,4, (1957) 17-2o

3. Ball F.C.: The British Journal of Criminology 4o7(1967) zit. in: Bull.Narcot. XX,3, (1968) 29

4. Beam W.: 4th Rept.Wellcome Trop.Res.Lab. Chem.Sect., Khartoum, B 25-26 (1911), Bull.Nr.3 (1915); ref. Korte F. und H. Sieper: J. Chromat. 13, (1964) 9o-98

5. Becker W.: Jugend in der Rauschgiftwelle? Hamm, 1968

6. Bicher und Mechoulam: Tetrahydrocannabinols and Analgesia. Bull.Narcot. XXI,1, (1969) 29 aus: Arch. internationales de pharmaco-dynamie et de therapie, 172,I,(1968) 24-32

7. Bouquet: Arch. Inst. Pasteur Tunis 26 (1937) 288 ref. Merck Index, 5th Edition,459(194o)657

8. Casparis P.: Studien über den Haschisch. Pharmaz. Ztg. 11 (1927) 16o

9. Chopra G.S. und P.S. Chopra: Studies on 3oo Indian drug addicts with special reference to psychosociological aspects, etiology and treatment. Bull.Narcot. XVII,2, (1965) 1-9

1o. Chopra I.C. und R.N. Chopra: The Use of the Cannabis Drugs in India. Bull.Narcot. IX,1, (1957) 4-29

11. Chopra R.N. und I.C. Chopra: Treatment of drug addiction. Experience in India. Bull.Narcot. IX,4, (1957) 21-33

12. Claussen U. und F. Korte: Herkunft, Wirkung und Synthese der Inhaltsstoffe des Haschisch. Die Naturwissenschaften 53, 21,(1965) 541-546

13. Crancer A., Dille J.M., Delay J.C., Wallace J.E. und Haykin M.D.: Comparison of the Effects of Marihuana and Alcohol on Simulated Driving Performance. Science, 164 (1969) 851-854

14. Duquenois P. und H .N. Moustapha: J.Egypt.Med.Assoc. 21 (1938) 224 ref. Merck Index 5th Edition, 1025 (1940) 701

15. Fort J.: Giver of delight or Liberator of sin: Drug use and "addiction" in Asia. Bull.Narcot. XVII,3, (1965) 1-11

16. Garattini S.: Effects of cannabis extract on gross behaviour. in: Hashish:its chemistry and pharmacology. London, 1965, S.82

17. Goldberg L.: Drug abuse in Sweden. Bull.Narcot. XX,1, (1968) 1-31 XX,2, (1968) 9-36

18. Gradwohl: Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, Vol. II, 2295-2301, London 1956

19. Greenfield H.: A forty-year's Chronicle of international narcotics control. Bull.Narcot. XX,2 (1968) 1-4

20. Grlic L.: Recent advances in the chemical research of cannabis. Bull.Narcot. XVI,4 (1964) 29-38

21. Grlic L.: A comparative study on some chemical and biological characteristics of various samples of cannabis resin. Bull.Narcot. XIV,3, (1962) 37-46

22. Grlic L.: A combined spectrophotometric differentiation of samples of cannabis. Bull.Narcot. XX,3, (1968) 25-29

23. Hesse E.:	Rausch-, Schlaf- und Genußgifte. Stuttgart, 1966
24. Izmailov N.A. und M.S. Schraiber:	Farmatzija (Moskau) 3, (1938) 1 zit. Dünnschichtchromatographie, Hrsg. E. Stahl, 2. Auflage, (1967) 1
25. Joachimoglu G. und C. Miras:	Study of the pharmacology of hashish. Bull.Narcot. XV,3-4 (1963) 7-9
26. Joachimoglu G.:	Natural and Smoked Hashish. in: Hashish: Its Chemistry and Pharmacology. London, (1965) 2-10
27. Khouri J.:	Ann.Falsifikat, 28, (1935) 582-584
28. Kirchner J.G., J.M. Miller und G.J. Keller:	Anal.Chem. 23 (1951) 420 zit. E. Stahl: Dünnschichtchromatographie. 2.Aufl. (1967) 3
29. Kleiner D.:	Aktuelle Rauschgiftprobleme bei Jugendlichen. München/Basel 1969 Unsere Jugend 21, 5, (1969) 1-15
30. Kolsek I., M. Maticic und R. Repic:	Zur Papierchromatographie der Inhaltsstoffe des Hanfes (Cannabis sativa). Arch.Pharm. 295,2, (1962) 151-157
31. Korte F., H. Sieper und S. Tira:	New results on hashish-specific constituents. Bull.Narcot. XVII,1, (1965) 35-43
32. Korte F. und H. Sieper:	Untersuchung von Haschisch-Inhaltsstoffen durch Dünnschichtchromatographie. J.Chromat. 13, (1964) 90-98
33. Korte F. und H. Sieper:	Quantitative Bestimmung von Haschischinhaltsstoffen nach Dünnschichtchromatographie. J.Chromat. 14 (1964) 178-183
34. Korte F. und H. Sieper:	Papierchromatographische Charakterisierung von Haschisch-Inhaltsstoffen. Tetrahedron 10 (1960) 153

35. Korte F. und H. Sieper: Recent Results of Hashish Analysis. in: Hashish: Its Chemistry and Pharmacology. London, (1965) 15-30

36. Krejci Z., M. Horak und F. Santavy: Hanf (Cannabis sativa) - Antibiotisches Heilmittel. Pharmazie 14 (1959) 349

37. Kühn W.: Hanf und Amphetamin - aufkommende Gefahren für unsere Jugend? in: W. Becker: Jugend in der Rauschgiftwelle? Hamm, 1968.

38. Labitzke G.: Rauschgift - Problem unserer Zeit und unserer Jugend? in: W. Becker: Jugend in der Rausch - giftwelle? Hamm, 1968, 56-61

39. Lerner M.: Marihuana: Tetrahydrocannabinol and Related Compounds. Science, N.Y. 140 (1963) 175

40. Machata G.: Analytischer Nachweis und Bewertung von Haschisch. Arch.Toxikol. 25 (1969) 19-26

41. Miras C., S. Simos und I. Kiburis: Comparative assay of the constituents from the sublimate of smoked cannabis with that from ordinary cannabis. Bull.Narcot. XVI,1, (1964) 13-15

42. Miras C.J.: Some Aspects of Cannabis Action. in: Hashish: Its Chemistry and Pharmacology. London (1965) , 37-47

43. Moraes Andrade O.: The criminogenic action of cannabis (marihuana) and narcotics. Bull.Narcot. XVI,4 (1964) 23-28

44. Møller K.O.: Rauschgifte und Genußmittel. Basel, 1951

45. Munch J.C.: Marihuana and crime. Bull.Narcot. XVIII,2, (1966) 15-22

46. Murphy H.B.M.: The Cannabis Habit: A review of recent psychiatric literature. Bull.Narcot. XV,1, (1963) 15-23

47. Parker K.D., J.A. Wright, A.F. Halpern und C.H. Hine: Preliminary report on the seperation and quantitative determination of cannabis constituents present in plant material, and when added to urine, by thin-layer and gas chromatography. Bull.Narcot. XX,4 (1968) 9-14

48. Parreiras D.: Diskussionsbeitrag in: Hashish:Its Chemistry and Pharmacology. London, 1965, S.82

49. De Ropp R.S.: Chromatographic Seperation of the Phenolic Compounds of Cannabis sativa. J.Am.Pharm.Assoc., Sci.Ed. 49 (1960) 756

50. Schultz O.E. und G. Haffner: Zur Frage der Biosynthese der Cannabinole. Arch.Pharm. 293, (1960) 1-8

51. Seeboth H. und H. Görsch: Chem.Tech. (Berlin) 15,(1963) 294 zit.: E. Stahl:Dünnschichtchromatographie. 2.Auflage, (1967) 154

52. Silomon E.: Beobachtungen zum Drug-Problem in den USA. in: W. Becker: Jugend in der Rauschgiftwelle? Hamm, (1968) 62-67

53. Soueif M.I.: Hashish consumption in Egypt with special reference to psychosocial aspects. Bull.Narcot. XIX,2, (1967) 1-12

54. Stahl E.: Dünnschichtchromatographie. 2.Auflage, (1967)

55. Stringaris M.G.: Die Haschischsucht. Berlin, 1939

56. Toffoli F., U. Avico und Signoretti Civanni E.: Methods of distinguishing biologically active cannabis and fibre cannabis. Bull.Narcot. XX,1, (1968) 55-59

57. Vidic E.: Betäubungs- und Suchtmittelnachweis. in: A. Ponsold: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin, 3. Auflage, Stuttgart, 1967

58. Watt J.M.: Dagga in South Africa. Bull.Narcot. XII,3, (1961) 9-14

59. Watt J.M.: Drug Dependence of Hashish Type. in: Hashish: Its Chemistry and Pharmacology. London, (1965) 54-66

60. Weil A.T., N.E. Zinberg und J.M. Nelsen: Clinical and Psychological Effects of Marihuana in Man. Science 162, 3859, (1969) 1234

61. Wood T.B., Spivay W.T.N. und Easterfield T.M.: J.Chem.Soc. 69, (1896) 539 zit. Chopra & Chopra: The Use of the Cannabis Drugs in India. Bull.Narcot. IX,1, (1957) 4-29

Für die Überlassung des Themas und die Förderung während der Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. med. Walter Krauland an dieser Stelle herzlich danken.

Ebenso bin ich auch Herrn Dr. rer. nat. Ernst Klug für die zahlreichen Anregungen und die freundliche Betreuung bei dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 20. Januar 1943 wurde ich als Sohn des Justitiars Dr. jur. Gustav Brand und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Lankau, in Erfurt geboren.

In den Jahren 1949 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Halle, Krs. Holzminden, anschließend in Rethen/Leine.

Ab Ostern 1953 ging ich in Hannover auf die Bismarckschule, eine Oberschule für Jungen. Dort legte ich im Frühjahr 1962 auch die Reifeprüfung ab.

Nach einem Semester an der Tierärztlichen Hochschule in Hannover begann ich im Wintersemester 1962/63 an der Universität Münster/Westf. das Studium der Medizin. In Münster bestand ich 1963 die naturwissenschaftliche und 1965 die ärztliche Vorprüfung.

Nach klinischen Semestern in Münster, Heidelberg und Wien legte ich im Juli 1968 die ärztliche Prüfung ebenfalls an der Universität in Münster ab.

Von Oktober 1968 bis Juli 1969 war ich als Medizinalassistent am Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Freien Universität Berlin tätig.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses in Berlin-Tempelhof.